

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Galic

**Medikamentozno liječenje sindroma
hiperstimulacije jajnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode, Petrova 13, Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc Mire Kasuma te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I POJAŠNJENJE KRATICA

OHSS- ovarijski hiperstimulacijski sindrom (prema engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*)

IVF- izvantjelesna oplodnja (prema engl. *in vitro fertilisation*)

FSH- folikulostimulirajući hormon

hCG- humani korionski gonadotropin

CFTR- regulator transmembranske propusnosti cistične fibroze

IL- interleukin

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta (prema engl. *vascular endothelial growth factor*)

VEGFR- receptor za vaskularni endotelni faktor rasta (prema engl. *vascular endothelial growth factor receptor*)

sVEGFR- topivi oblik receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (prema engl. *soluble vascular endothelial growth factor receptor*)

HUVEC- humane endotelne stanice umbilikalne vene (prema engl. *human umbilical vein endothelial cell*)

VE- kaderin- vaskularni endotelni kaderin

TSH- tireostimulirajući hormon

FSHr- receptor za folikulostimulirajući hormon

IAP- intraabdominalni tlak (prema engl. *intraabdominal pressure*)

PCOS- sindrom policističnih jajnika (prema engl. *polycystic ovary syndrome*)

GnRH- gonadotropin- oslobađajući hormon (prema engl. *gonadotropin releasing hormone*)

LH- luteinizirajući hormon

DR- dopaminski receptor

Sadržaj

SAŽETAK.....	V
SUMMARY	VI
1. UVOD	1
2. PATOFIZIOLOGIJA JATROGENE HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA.....	3
2.1. Estradiol.....	3
2.2. Regulator transmembranske propusnosti cistične fibroze	3
2.3. Upalni medijatori	4
2.4. Humani korionski gonadotropin	4
2.5. Vaskularni endotelni faktor rasta.....	5
2.6. Abdominalni kompartment sindrom.....	9
2.7. Spontani oblik hiperstimulacije jajnika	9
3. KLINIČKA SLIKA.....	11
4. KLASIFIKACIJA	12
5. EPIDEMIOLOGIJA.....	14
5.1. Incidencija	14
6. PREVENCIJA.....	15
6.1. Identifikacija rizične skupine bolesnica	15
6.2. Blaži stimulacijski protokoli.....	15
6.3. Cancelling.....	16
6.4. Coasting.....	16
6.5. Krioprezervacija oocita i zametaka	16
6.6. Lutealna potpora gestagenima	17
6.7. Nove preventivne strategije.....	17
7. LIJEČENJE	18
7.1. Nadoknada tekućine i plazma ekspanderi	20

7.2.	Korekcija elektrolitnih poremećaja	21
7.3.	Diuretici	22
7.4.	Dopamin i dopaminski agonisti	22
7.5.	GnRH antagonisti	23
7.6.	Antikoagulantno liječenje	24
7.7.	Inhibitori aromataze	25
7.8.	Antibiotici	25
7.9.	Terapija boli	26
7.10.	Intenzivno liječenje	26
8.	ZAKLJUČAK	27
9.	ZAHVALE	28
10.	LITERATURA	29
11.	ŽIVOTOPIS	36

SAŽETAK

Medikamentozno liječenje ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma

Jelena Galic

Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) najozbiljnija je jatrogena komplikacija stimulacije ovulacije u postupku medicinski pomognute oplodnje (MPO), do koje dolazi u lutealnoj fazi ciklusa ili u ranoj trudnoći. Sindrom najčešće nastaje nakon primjene egzogenih gonadotropina ili rjeđe klomifena. Karakteriziran je pomakom tekućine iz intravaskularnog u treći prostor te posljedičnom hemokoncentracijom i nakupljanjem tekućine u trbušnoj šupljini, a rjeđe u perikardijalnom i pleuralnom prostoru. Ovisno o laboratorijskim i kliničkim značajkama, dijeli se na blagi, umjereni i teški stadij.

Teži se konzervativnom liječenju jatrogene hiperstimulacije te je ono prilagođeno težini sindroma. Prioritetno je održavanje adekvatnog intravaskularnog volumena s ciljem osiguravanja odgovarajuće perfuzije vitalnih organa. Ako to oklonosti dopuštaju, preporučljivo je korištenje oralnog puta unosa tekućine u pacijentica s blagim i umjerenim oblikom sindroma, dok pacijentice s teškim oblikom sindroma iziskuju intravaskularnu nadoknadu tekućine te se u spomenutu svrhu koriste kristaloidne otopine i plazma ekspanderi. Primjena diuretika može se razmotriti tek nakon što se postigao adekvatni intravaskularni volumen te joj je nužno pristupiti sa značajnim oprezom. Ako dođe do razvoja elektolitnih poremećaja, prvenstveno hiponatremije i hiperkalijemije, nužna je njihova korekcija. Tromboprofilaksa se treba razmotriti u pacijentica s umjerenim i teškim oblikom bolesti. Novije terapijske mogućnosti uključuju upotrebu dopamina i dopaminskih agonista, zatim reinicijaciju GnRH antagonista u lutealnoj fazi te smanjenje rizika tromboze povezane sa sindromom upotrebom inhibitora aromataze.

Ključne riječi: *Ovarijski hiperstimulacijski sindrom, Prevencija, Terapija, Stimulacija ovulacije*

SUMMARY

Medical treatment of ovarian hyperstimulation syndrome

Jelena Galic

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most severe iatrogenic complication of ovarian stimulation occurring during the luteal phase or during early pregnancy. It usually develops after the use of exogenous gonadotropins or, less frequently, clomiphene citrate. It is characterized by a fluid shift from the intravascular space to third space compartments and the consequent hemoconcentration and accumulation of fluid in the abdominal cavity or, in fewer cases, in the pericardial and pleural space. Prevention and early recognition of OHSS are essential in maintaining patient's safety.

Conservative management of OHSS is preferable and it is adapted depending on the level of its severity. Maintaining an adequate intravascular volume must remain the first priority in order to ensure proper perfusion of vital organs. It is advisable to use the oral route of fluid replacement in a mild to moderate form of OHSS, while patients with severe OHSS require intravascular fluid management using crystalloid fluids and plasma expanders. The use of diuretics can only be considered after an adequate intravascular volume has been achieved and it is necessary to approach it with considerable caution. If patients present electrolyte imbalance, primarily hyponatremia and hyperkalemia, appropriate correction is necessary. Thromboprophylaxis should be considered in patients with moderate to severe OHSS. Newer therapeutic options encompass the use of dopamine and dopamine agonists, the reinstitution of GnRH antagonists in the luteal phase and the reduction of thrombosis-related risk associated with OHSS using aromatase inhibitors.

Key words: *Ovarian hyperstimulation syndrome, Prevention, Treatment, Ovarian stimulation*

1. UVOD

Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) rijetka je i većinom jatrogena komplikacija stimulacije ovulacije u postupku medicinski pomognute oplodnje (MPO), do koje dolazi u lutealnoj fazi ciklusa ili u ranoj trudnoći. Praćen je visokim morbiditetom te potencijalno i letalnim ishodom. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, procjenjuje se da je incidencija teškog oblika OHSS 0.2-1% svih stimuliranih ciklusa u postupcima MPO (Kasum M, 2010). Sindrom je po prvi puta opisan 1943., s početkom upotrebe preparata gonadotropina za indukciju ovulacije. Usporedno s razvojem postupaka indukcije ovulacije, mijenjale su se i klinička slika i težina sindroma. Unaprjeđenje tehnika poput izvantjelesne oplodnje (IVF) i krioprezervacije te sve agresivnije sheme za indukciju višestruke folikulogeneze dovele su i do povećanja rizika za nastanak ovog sindroma (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

Najčešće sindrom nastaje nakon stimulacije ovulacije pomoću gonadotropina ili rjeđe klomifena, no također su opisani i slučajevi spontanog nastanka OHSS, koji gotovo uvijek nastaje u trudnoći između 8. i 14. tjedna. Ovisno o vremenu nastupa simptoma, OHSS se dijeli na rani i kasni oblik. Rani oblik posljedica je egzogene primjene humanog korionskog gonadotropina (hCG) i najčešće je povezan sa stimulacijom ovulacije gonadotropinima. Kasni oblik sindroma induciran je endogenim hCG iz započete trudnoće, ali može se dogoditi i prilikom nekonceptijskog ciklusa nakon dodatne primjene hCG u lutealnoj fazi ciklusa (Kasum M, 2010).

Sistemska priroda sindroma određuje njegovu kliničku sliku te ona može varirati u ovisnosti o težini bolesti, a uključuje povećanje jajnika uslijed nastanka obostranih multiplih, folikularnih i luteinskih cisti jajnika te poremećaj homeostaze hemodinamike i elektrolita

posljedično pomaku intravaskularne tekućine u treći prostor. Rezultat navedenih zbivanja moguće je nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini, pleuralnom i perikardijalnom prostoru, hipoalbuminemija, tromboembolizmi, plućne manifestacije, disfunkcija jetre te moguć smrtni ishod (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

Prevenција i rano prepoznavanje sindroma igraju ključnu ulogu u očuvanju zdravlja pacijentica. Ovisno o težini OHSS, primjenjuju se različiti modaliteti terapije, od konzervativnih do kirurških metoda. Ovisno o indikaciji, pristupa se korekciji nastale deplecije intravaskularnog volumena i neravnoteže elektrolita, upotrebi diuretika, paracentezi, antibiotskoj profilaksi i liječenju, primjeni dopamina i dopaminskih agonista, primjeni GnRH antagonista, prevenciji tromboembolijskih komplikacija, primjeni inhibitora aromataze te kirurškom zahvatu ili prekidu trudnoće.

Ovaj diplomski rad pregled je do sada objavljenih spoznaja o najučinkovitijim načinima medikamentozne terapije ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma.

2. PATOFIZIOLOGIJA JATROGENE HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA

Točan patofiziološki mehanizam koji uzrokuje sindrom nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da povećana kapilarna propusnost ovarijskih krvnih žila i mezotelnih površina igra glavnu ulogu u njegovom nastanku (Elchalal U et Schenker JG, 1997). Kao posljedica povećane vaskularne permeabilnosti, dolazi do pomaka tekućine bogate proteinima iz intravaskularnog u treći prostor te nastanka ascitesa, a rjeđe i pleuralnog te perikardijalnog izljeva. Posljedični nastanak hipoalbuminemije, hipovolemije i hemokoncentracije uvjetuje nastanak daljnjih komplikacija- hipotenzije, smanjene glomerularne filtracije i oligurije, disfunkcije jetre te sklonosti trombozi (Chen C-D et al, 2011).

2.1. Estradiol

Isprva je uloga estradiola u patofiziologiji sindroma pridavana velika važnost, s obzirom na to da su visoke razine spomenutog hormona povezane s razvijenom kliničkom slikom bolesti (Nastri C et Ferriani R, 2010). Usprkos tome, utvrđeno je da visoke razine estradiola nisu nužne za nastanak sindroma (Pellicer A et al, 1991) i da same po sebi ne rezultiraju njime, već samo ukoliko je i hCG povišen. Zabilježeni su slučajevi bolesti u pacijentica s hipogonadotropnim hipogonadizmom i kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom. Danas se povećana razina estradiola smatra jednim od prediktora za nastanak sindroma (Grossman LC et al, 2010).

2.2. Regulator transmembranske propusnosti cistične fibroze

U radovima Ajonume i suradnika ističe se uloga gena regulatora transmembranske propusnosti cistične fibroze (CFTR) te je predloženo da visoke koncentracije estrogena, u prisustvu hCG, mogu povećati ekspresiju CFTR gena te tako dovesti do povećane aktivnosti CFTR kanala i masivnog pomaka intravaskularne tekućine u treći prostor, sekundarno povećanom pomaku iona. U studiji provedenoj na glodavcima, mjerena je koncentracija

estrogena na štakorima kojima je gonadotropinima induciran OHSS, te je ustanovljena značajno povišena razina spomenutog hormona. U ovarijektomiranih štakora tretiranih s estrogenom nađena je znatno povišena ekspresija CFTR gena, a u skupini tretiranoj s progesteronom dokazana je snižena ekspresija CFTR gena. Zatim su štakori s razvijenim sindromom tretirani progesteronom, čime je došlo do eliminacije akumulirane tekućine u peritoneumu i značajno snižene ekspresije CFTR gena. Na miševima s mutiranim genom za CFTR, za razliku od kontrolne skupine divljeg tipa, nije se uspjelo inducirati OHSS (Ajonuma et al, 2005).

2.3. Upalni medijatori

S nastankom sindroma povezuju se i upalni medijatori, budući da je nađena povišena koncentracija pojedinih interleukina (posebice IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 i TNF- α) u oboljelih pacijentica te se njihova povišena ekspresija dovodi u vezu s patofiziološkim karakteristikama sindroma, posebice povećanom vaskularnom propusnosti, hemokoncentracijom i inhibicijom proizvodnje albumina u jetri (Rizk B et al, 1997; Nastri C et Ferriani R, 2010; Kasum M, 2004).

2.4. Humani korionski gonadotropin

Humani korionski gonadotropin (hCG), bilo endogeni ili egzogeni, većina autora danas smatra okidačem za nastanak sindroma u susceptibilnih žena, budući da se njegovom eliminacijom sprječava potpuno razvijen oblik (Kasum M, 2010). HCG se tijekom procesa stimulacije ovulacije primjenjuje za samu indukciju ovulacije te kao potpora u lutealnoj fazi (Elchalal U et Schenker JG, 1997). HCG inducira ovulaciju direktno, dok se nakon primjene GnRH agonista događa endogeni porast LH (Gerris J et al, 1995). Rani oblik sindroma posljedica je egzogene primjene hCG, dok je kasni oblik sindroma najčešće potaknut endogenim hCG u pacijentica s novonastalom trudnoćom, s naglaskom na one s više od jednom gestacijskom vrećicom, i potonji je češće težeg tijeka (Kasum M, 2010).

2.5. Vaskularni endotelni faktor rasta

Budući da hCG nema direktna vazoaktivna svojstva, provedena su istraživanja s ciljem pronalaženja vazoaktivne supstance neposredno odgovorne za nastanak sindroma. Spomenuta molekula trebala bi zadovoljavati niz uvjeta, ponajviše taj da joj se ekspresija povisi djelovanjem hCG, naročito u slučajevima OHSS; uz nedovosmislen nizvodni efekt na vaskularnu permeabilnost. Sprječavanjem navedenog učinka trebale bi se inhibirati kliničke manifestacije sindroma. Sukladno tome, smatra se da se pod utjecajem hCG, kao vjerojatnog okidača patofiziološkog mehanizma, stvara povećana koncentracija vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) koji djelovanjem na VEGF receptor (VEGFR) povećava vaskularnu permeabilnost i tako igra ključnu ulogu u nastanku sindroma (Soares SR et al, 2008). VEGF je vazoaktivni glikoprotein (citokin) koji stimulira proliferaciju endotelnih stanica, permeabilnost stanice i angiogenezu (Alper MM et al, 2009). VEGF u ljudi postoji u pet izoformi- VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ te VEGF₂₀₆. VEGF₁₂₁ i VEGF₁₆₅ normalni su produkti jajnika. Receptori za VEGF pripadaju obitelji tirozin- kinaznih receptora te su identificirana dva specifična receptora- VEGFR-1 (Flt-1) i VEGFR-2 (Flk1/KDR). VEGFR-1 također postoji i u obliku topivog (engl. *soluble*) receptora- sVEGFR-2 (Soares SR et al, 2008). Ovi receptori prisutni su ponajviše u endotelnim stanicama, ali isto tako i u ovarijskim folikulima (Gomez R et al, 2003a, b). Vezanje izoformi VEGF₁₂₁ i VEGF₁₆₅ na VEGFR-2 potiče fosforilaciju intracelularnih domeni receptora, što je ključni događaj u unutarstaničnom prijenosu signala (Soares SR et al, 2008).

Studije započete na glodavcima (Gomez R et al, 2003a), a kasnije potvrđene na ljudima (Wang TH et al, 2002), pokazuju da su razine VEGF i VEGFR-2 mRNA te vaskularna permeabilnost povišene tijekom faze stimulacije gonadotropinima, da bi nakon administracije hCG, one nadalje rasle. U studiji provedenoj na glodavcima nađeno je da se vršna ekspresija VEGF i VEGFR-2 događa aproksimativno 48 sati nakon primjene hCG, u linearnoj korelaciji

s povećanom vaskularnom permeabilnosti (Gomez R et al, 2003a). Imunohistokemijski je u glodavaca dokazana prisutnost VEGF i VEGFR u granulosa-luteinskim i endotelnim stanicama žutog tijela (Gomez R et al, 2002). Prethodno primjeni hCG, krvne su žile glavno mjesto vezanja VEGFR-2 antitijela, da bi nakon aplikacije hCG, paralelno s procesom neoangiogeneze, intenzivno vezanje bilo prisutno u cijelom žutom tijelu, tj. krvnim žilama, ali i granulosa-luteinskim stanicama (Gomez R et al, 2002). Takva saznanja potkrepljuju rezultate istraživanja Anziczaka i Blerkoma, u kojem se potvrdila testirana hipoteza o vaskularnom karakteru granulosa stanica. U navedenom istraživanju provedenom na granulosa stanicama žena i glodavaca, imunohistokemijski je dokazana ekspresija Tie, Tek, cKit, Flt-1, CD-31 i vWF proteina te sposobnost brze internalizacije acetiliranih lipoproteina niske gustoće od strane humanih i kultura granulosa stanica glodavaca. Također je dokazana sposobnost folikularnih stanica da in vitro oblikuju cjevaste formacije, što upućuje na mogućnost da dio stanica folikula sudjeluje u de novo oblikovanju krvnih žila u in vivo uvjetima (Antczak M et Van Blerkom J, 2000).

Jajnici u žena dokazano su glavno mjesto proizvodnje VEGF i drugih citokina tijekom hiperstimulacije (Rizk et al, 1997), a povećana kapilarna propusnost i ascites obilježja su OHSS primarno povezana s jajnicima (Blumenfeld Z et al, 1997). U studiji Doldija i suradnika razina estrogena i broja aspiriranih oocita, usko koleriraju s ekspresijom VEGF (Doldi N et al, 1997).

O slijedu koraka kojim vezanje VEGF za VEGF receptor povećava vaskularnu permeabilnost, ne zna se mnogo (Soares SR et al, 2008). U studiji Villasantea i suradnika ispitivana je ova uzročno-posljedična veza i podležeći molekularni mehanizmi, s naglaskom na endotelne međustanične spojeve i vaskularni endotelni kaderin (engl. *cadherin*). Promatrani su učinci estradiola, hCG i VEGF na otpuštanje topivog VE-kaderina na in vitro modelu humanih endotelnih stanica umbilikalne vene (HUVEC) (Villasante A et al, 2007). Kaderin je

transmembranski protein, specifično povezan s pričvrtnim spojevima (engl. *adherens junction*), gdje tvori multiproteinske komplekse s citoplazmatskim kateninskim proteinima. Endotelne stanice eksprimiraju specifični vaskularni endotelni (VE) kaderin, također poznat kao CD144 ili kaderin-5 (Dejana E et al, 1999). VE-kaderin ima pet ekscelularnih domena, a unutarstanično je povezan s mrežom aktinskih filamenata kroz proteine katenina (Angst BD et al, 2001). VE-kaderin, osim uloge u stabilizaciji međustaničnih spojeva, ima i ključnu ulogu u regulaciji permeabilnosti endotelnih stanica i njihovoj migraciji i formiranju novih krvnih žila (Navarro P et al, 1995; Vittet D et al, 1996). Rezultati studije Villasantea i suradnika ukazuju na moguće mehanizme djelovanja VEGF na endotelne stanice i posljedični patofiziološki tijek događaja čiji je krajnji rezultat razvoj hiperstimulacijskog sindroma. Da bi se kvantificirao učinak estrogena, hCG i VEGF na kulturu HUVEC stanica, mjerene su razine otpuštenog VE-kaderina pomoću ELISA kita. Nakon dodavanja estrogena u kulturu HUVEC stanica i mjerenja razine otpuštenog VE-kaderina, nije došlo do značajnog porasta sve dok nisu upotrijebljene toksične koncentracije. Naprotiv tome, do značajnog porasta koncentracije VE-kaderina došlo je dodavanjem sve većih koncentracija hCG i VEGF, a taj se učinak povećao njihovom kombinacijom. Morfološki su stanice pokazale toksični efekt pri visokim koncentracijama VEGF. U daljem toku istraživanja ispitano je mogu li učinci VEGF biti spriječeni primjenom anti-VEGF te je isto potvrđeno pri dozama od 75 i 150 pg/ml anti-VEGF. Nadalje, upotrebom fluorescentne mikroskopije istraživane su morfološke promjene kulture HUVEC stanica koje se povezuju s povećanom vaskularnom permeabilnosti u žena sa sindromom hiperstimulacije. Navedene promjene uključuju modifikacije oblika i konfiguracije endotelnih stanica, ovisne o aktinskim filamentima, te reorganizaciju međustaničnih spojeva (Malik AB et al, 1989). U HUVEC stanicama tretiranim dozama hCG i VEGF sličnim onima koje se izazvale povećanje otpuštanja VE-kaderina, izazvana je reorganizacija aktinskog citoskeleta u iregularnom rasporedu, značajne promjene u staničnom

obliku te stvaranje procijepa između susjednih stanica, što govori u prilog povećanju kapilarnoj permeabilnosti. Na temelju navedenih rezultata, autori sugeriraju da su endotelni pričvrsni spojevi, a naročito proteini VE-kaderina, jedna od glavnih meta VEGF u endotelnim stanicama, čije promjene vode do modulacije vaskularne permeabilnosti (Villasante A et al, 2007). Ove spoznaje potvrđuju rezultate ranije provedene studije Alberta i suradnika provedene na humanim endotelnim stanicama mikrovaskulature pluća, kojoj je cilj također bio unaprijediti razumijevanje biokemijskih i molekularnih mehanizama OHSS, a rezultati koje je iznjedrila sugeriraju da estrogen bez prisutnosti drugih faktora ne može izazvati povećanje otpuštanja VEGF te da kombinacija estrogena i hCG uzrokuje znatno povećanje otpuštanja VEGF uz regulaciju na više VEGF receptora, što rezultira povećanom vaskularnom permeabilnosti (Albert C et al, 2002).

Primarne ko-kulture humanih granulosa- luteinskih stanica i HUVEC stanica korištene su kao model za interakciju endotelnih i steroidogenetskih stanica u ovarijskom hiperstimulacijskom sindromu (Rodewald et al, 2009). Promatran je utjecaj hCG te VEGF inhibitora na endotelnu permeabilnost (pomoću označenog goveđeg albumina) te na ekspresiju adhezijske molekule claudina-5 koristeći metode imunohistokemije i western blottinga. Rezultati studije sugeriraju novu paradigmu u kojoj hCG povišuje endotelnu permeabilnost regulacijom na više VEGF u granulosa- luteinskim stanicama, što uzrokuje redukciju u ekspresiji claudina-5 (Rodewald M et al, 2009).

Vjeruje se da ranije spomenuti topivi (engl. *soluble*) oblik VEGF receptora (sVEGFR-1) djeluje kao modulator VEGF aktivnosti (Horning C et al 1999). Molekula topivog receptora ulazi u kompeticiju s membranskim oblikom VEGFR-1 te vezanjem VEGF inhibira njegove učinke, poglavito povećanje vaskularne permeabilnosti (Pau E et al, 2006). U studiji Pau i suradnika mjerene su razine VEGF i sVEGFR-1 u žena koje su se podvrgle postupku indukcije ovulacije te su spomenute podijeljene u više skupina, poglavito ovisno o razini

rizika za razvitak OHSS te razvitku ranog ili kasnog oblika sindroma. U skupini žena koje nisu razvile OHSS, nađene su znatno više koncentracije sVEGFR-1 u plazmi, uključujući one s normalnim i jakim odgovorom jajnika na stimulaciju, sugerirajući značajnu ulogu spomenute molekule u patofiziologiji sindroma (Pau E et al, 2006). Uz sVEGFR-1, poznato je i da molekula α_2M može vezati i inaktivirati VEGF, ali važnost u patofiziologiji OHSS još nije potvrđena (Soares SR et al, 2008).

2.6. Abdominalni kompartment sindrom

Grossman i suradnici smatraju da se OHSS zbog povišenog intraabdominalnog tlaka (IAP) može smatrati abdominalnim kompartment sindromom. Sugeriraju da je sindrom patofiziološki uglavnom posljedica povišenog IAP te da posljedično paracentezi dolazi do sniženja povišenog IAP te olakšanja simptoma bolesti. Navode rezultate studije Maslovitza i suradnika koji su na uzorku od 19 pacijentica dokazali pad IAP s vrijednosti od 17.5 ± 1.24 cm H₂O na vrijednosti 10 ± 1.22 cm H₂O posljedično paracentezi. Uz pad IAP došlo je i do smanjenja renalne vaskularne rezistencije, što se zrcali u padu srednjeg sistoličko-dijastoličkog omjera renalne arterije s vrijednosti 3 ± 0.15 na 2.29 ± 0.13 . Većinski je pad IAP uslijedio nakon inicijalne drenaže 2,000 mL, daljnja drenaža je imala neznatan utjecaj na vrijednosti IAP (Maslovitz S et al, 2004). Grossman i suradnici navode da je potonja činjenica dokaz da dramatični pozitivni učinci paracenteze nisu linearno povezani s količinom aspirirane tekućine, već s dekompresijom per se. Ranu paracentezu smatraju ključnim faktorom u liječenju pacijentica s umjerenim i teškim oblikom OHSS zbog moguće prevencije progresije bolesti te snižavanja rizika ozbiljnih komplikacija, te predlažu mjerenje IAP u svrhu bolje klasifikacije težine sindroma u pacijentica (Grossman LC et al, 2010).

2.7. Spontani oblik hiperstimulacije jajnika

Spontani oblik OHSS (sOHSS), iako iznimno rijedak, nudi nam mogućnost boljeg razumijevanja jatrogenog oblika sindroma. Spontani oblik sindroma javlja se najčešće između

8. i 14. tjedna trudnoće, no može se javiti i u odsutnosti trudnoće, kod pacijentica s adenomom hipofize koji luči FSH (Kasum M et al, 2013). U određenim slučajevima, poput višeploidne trudnoće, hidatidne mole ili sindroma policističnih jajnika (PCOS), teoretski postoji veća vjerojatnost za razvoj OHSS zbog povišene razine hCG, dok se kod hipotireoidizma u trudnoći ona veže uz visoke razine tireostimulirajućeg hormona (TSH) (Kasum M, 2010). Uz navedene oblike sOHSS, postoje i slučajevi familijarnog ili habitualnog javljanja teškog oblika sOHSS. Otkriveno je nekoliko mutacija FSH- receptora (FSHr) u pacijentica sa sOHSS u prvom trimestru trudnoće, ali bez povišene razine hCG. Smatra se da se dio spontanij slučajeva OHSS javlja zbog mutacije FSH receptora i njegove posljedične abnormalne osjetljivosti na hCG lučen tijekom trudnoće, dok se u pacijentica sa sOHSS i povišenom razinom hCG ili TSH, radi o prirodnoj raznorodnoj stimulaciji divljeg tipa FSH receptora visokim razinama spomenutih hormona. S obzirom na prisutnost ili odsutnost mutacije FSH receptora, razrađena je patofiziološka klasifikacija prema kojoj se spontani OHSS dijeli u tri tipa. Tipu I pripadaju slučajevi pacijentica s mutiranim FSHr, tipu II pacijentice s povišenom razinom hCG, dok je tip III spontanog OHSS onaj koji se javlja u pacijentica s hipotireoidizmom (Kasum M et al, 2013).

3. KLINIČKA SLIKA

Osnovno obilježje kliničke slike hiperstimulacijskog sindroma naznačeno je uvećanje jajnika te pomak intravaskularne tekućine bogate proteinima u treći prostor posljedično povećanoj kapilarnoj membranskoj permeabilnosti, što dovodi do razvitka ascitesa, hidrotoraksa i anasarke. Razvoj ascitesa dovodi do distenzije abdomena i povećanog intraabdominalnog tlaka (IAP). Povećanje IAP može kompromitirati respiratornu, kardiovaskularnu, renalnu, gastrointestinalnu i hepatičku homeostazu. Zbog povećanja IAP, OHSS se može smatrati compartment sindromom (Grossman LC et al, 2010). Uvećanje jajnika prati subjektivan osjećaj nelagode u abdomenu. U težem obliku jajnici postaju cistični, što dovodi do distenzije abdomena, boli, mučnine, povraćanja te kadšto proljeva (Delvigne A et Rozenberg S, 2003). Pomak intravaskularne tekućine bogate proteinima vodi u depleciju intravaskularnog volumena i hemokoncentraciju, što na koncu može dovesti do multisistemskog zatajenja organa (Budev M et al, 2005). Nadalje, smanjenje intravaskularnog volumena rezultira arterijskom hipotenzijom, tahikardijom i smanjenom renalnom perfuzijom. Posljedično smanjenoj renalnoj perfuziji javlja se oligurija i elektolitni disbalans. Hemokoncentracija i povećana koagulabilnost krvi odgovorne su za arterijske i venske tromboze u oboljelih pacijentica (C-D Chen et al, 2011). Tromboza je najčešće venska te većinski zahvaća gornje udove i vrat, dok arterijska tromboza najčešće zahvaća intracerebralne arterije (Kasum M et al, 2014a). Tromboza se smatra krajnjom komplikacijom koja, unatoč odgovarajućem liječenju, može završiti smrtnim ishodom. Uz navedene karakteristike sindroma, javljaju se i pulmonalne i hepatalne manifestacije te relativna imunodeficijencija. Respiratorni distres posljedica je restriktivnog sindroma induciranog ascitesom, povećanom veličinom jajnika, udruženim paralitičkim ileusom te rjeđe pleuralnim ili perikardijalnim izljevom. Jetrena disfunkcija nepoznatog je porijekla te je najčešće udružena s teškim oblikom OHSS (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

4. KLASIFIKACIJA

Prva klasifikacija ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma objavljena je 1967. godine te dijeli OHSS u tri kategorije- blagi, umjereni i teški, temeljene na laboratorijskim i kliničkim značajkama. (Rabau et al, 1967; Budev M et al, 2005). Schenker i Weinstein 1978. su godine modificirali klasifikaciju te su OHSS podijelili u tri glavne kliničke kategorije te u šest stupnjeva ovisno o težini simptoma i znakova te laboratorijskim nalazima. Čimbenici koji su mjereni uključivali su koncentracije estrogena i pregnandiola, uvećanje jajnika i prisutnost i veličinu ovarijskih cista, distenziju abdomena, mučninu i povraćanje, proljevaste stolice, prisutnost ascitesa i hidrotoraksa te hemokoncentraciju, povećanu viskoznost krvi i moguće poremećaje koagulacije (Schenker JG et Weinstein D, 1978). Golan i suradnici 1989 su godine predstavili klasifikaciju prema kojoj se OHSS dijeli u 3 kategorije i 5 stupnjeva te je spomenuta klasifikacija 1992. modificirana dijeleći teški oblik OHSS u dvije podskupine- teški i kritični (Navot et al, 1992).

Klasifikacija OHSS Rizka i Aboulghara predstavljena je 1999. godine te sindrom dijeli u dvije kategorije- umjereni i teški oblik, izuzimajući blagi oblik iz klasifikacije zbog njegovog uobičajenog javljanja u većini slučajeva ovarijske stimulacije, neprisutnosti komplikacija te nezahitjevanja određenog liječenja. Prva je klasifikacija koja je u podjelu OHSS uključila i javljanje komplikacija bolesti (Aboulghar MA et Mansour RT, 2003). Prema Rizku i Aboulgharu, umjereni oblik sindroma uključuje nelagodu i bol u području abdomena, mučninu, distenziju abdomena, odsutnost kliničkih znakova ascitesa, ali ultrazvučni dokaz ascitesa i uvećanih jajnika te normalne hematološke i biološke profile. Teški oblik podijeljen je na stadije A, B i C. Stadij A uključuje dispneju, oliguriju, mučninu i povraćanje, proljevaste stolice, bol u području abdomena, kliničke znakove ascitesa, znatnu distenziju abdomena ili hidrotoraks, ultrazvučni dokaz ascitesa i uvećanih jajnika te normalan biokemijski profil. Uz

navedene značajke stadija A, stadij B uključuje i tense ascites, znatno uvećane jajnike, tešku dispneju, težu oliguriju, povišen hematokrit te povišene razine kreatinina i jetrenih enzima. Stadij C uključuje komplikacije poput razvitka respiratornog distres sindroma, zatajenja bubrega i venske tromboze (Rizk B et Aboulghar MA, 1999).

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine u smjernicama iz 2003. predlaže pojednostavljenu klasifikaciju OHSS te sindrom dijeli u blagi, pogoršavajući i teški. Ujedno definira i kriterije za ambulantno liječenje te hospitalizaciju pacijentica. Pogoršanje sindroma opisuju kao perzistentnost simptoma, njihovo pogoršanje ili pojavu ascitesa ustanovljenog povećanjem opsega abdomena ili ultrazvučno. Teški OHSS definiraju kao prisutnost boli u abdomenu popraćenu jednim od sljedećih znakova: nagli dobitak na težini, prisutnost tense ascitesa, hemodinamska nestabilnost, respiratorni distres, progresivna oligurija, abnormalnosti u laboratorijskim nalazima (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2003).

OHSS se također dijeli na rani i kasni oblik, ovisno o vremenu nastupa simptoma. Rani oblik posljedica je egzogene primjene hCG i najčešće je povezan sa stimulacijom ovulacije gonadotropinima. Kasni oblik sindroma induciran je endogenim hCG iz započete trudnoće, ali može se dogoditi i prilikom nekoncepcijskog ciklusa nakon dodatne primjene hCG u lutealnoj fazi (Kasum M, 2010).

Klasificiranje OHSS omogućuje usporedbu incidencije sindroma ovisno o navedenim kategorijama i stupnjevima, što je ključno u evaluaciji i usporedbi metoda koje se koriste u prevenciji. Nadalje, omogućeno je planiranje i standardizacija metoda liječenja, u ovisnosti o klinički i dijagnostički utvrđenoj težini sindroma te potencijalno razvijenim komplikacijama (Rizk B et Aboulghar MA, 1999).

5. EPIDEMIOLOGIJA

5.1. Incidencija

Incidencija OHSS varira ovisno o različitim istraživanjima, budući da se ne koriste uniformne klasifikacije. Osim toga, istraživanja se odnose na različite kliničke okolnosti, kao što su indukcija ovulacije upotrebom gonadotropina ili klomifen citrata te stimulacija ovulacije u postupku izvantjelesne oplodnje (IVF). Prije primjene IVF metode, objavljena incidencija OHSS nakon upotrebe gonadotropina bila je između 8.4 i 23% za blagi oblik, između 0.005 i 7% za umjereni oblik te između 0.008 i 10% za teški oblik. Prilikom upotrebe klomifen citrata, isti autori objavili su incidenciju blagog oblika OHSS od 13.5% u 8029 ciklusa, dok su umjereni i teški oblik sindroma opisani sporadično (Schenker et Weinstein, 1978; Delvigne A et Rozenberg S, 2002). Uzevši u obzir metodu IVF, objavljena incidencija OHSS bila je 3-6% za slučajeve umjerenog oblika te 0.1-2% za teški oblik. Blagi oblici sindroma, koji nisu od velikog kliničkog značaja, sačinjavali su 20-33% IVF ciklusa (Golan A et al, 1989; Delvigne A et Rozenberg S, 2002).

Kohortna studija Abramova i suradnika pokazala je porast incidencije teškog oblika sindroma uslijed primjene IVF metode. Dok se broj slučajeva teškog oblika sindroma posljedičan indukciji ovulacije nije promijenio, broj slučajeva uzrokovan IVF metodom porastao je s procijenjenih 0.06% na 0.24% (Abramov et al, 1999).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) procjenjuje se da je globalna incidencija teškog oblika OHSS 0.2-1% svih ciklusa metoda potpomognute oplodnje. Procijenjeni mortalitet iznosi 1/ 45,000-50,000 slučajeva (Kasum M, 2010).

6. PREVENCIJA

6.1. Identifikacija rizične skupine bolesnica

Prevenција i rano prepoznavanje sindroma ključni su za očuvanje zdravlja pacijentica. Primarna prevencija sindroma sastoji se od identifikacije rizičnih čimbenika prije početka stimulacije ovulacije, a zatim i individualizacije režima stimulacije primjenom blažih protokola (Delvigne A et Rozenberg S, 2002). Rizični čimbenici za razvitak sindroma dijele se na primarne i sekundarne. Primarni rizični čimbenici vezani su uz pacijenticu- prethodni OHSS, mlađa životna dob, visoki bazalni anti-Müllerov hormon (AMH), sindrom policističnih ovarija (PCOS) te sklonost alergiji. Sekundarni rizični čimbenici za razvoj OHSS vežu se uz odgovor jajnika za vrijeme stimulacije- velik broj i veličina folikula na dan primjene hCG, broj aspiriranih oocita, razina VEGF i inhibina-B, primjena hCG te trudnoća. Dobro pripremljena individualizacija stimulacije može praktično spriječiti pojavu OHSS. Naprotiv, ako individualizacija stimulacijskog protokola nije sprovedena tada se kod pojave predikcijskih znakova (povećani jajnici, veliki broj folikula, povišen E2) primjenjuju sekundarne preventivne mjere (coasting, cancelling, GnRH antagonisti, dopaminski agonisti te GnRH agonist kao trigger ovulacije) (Fiedler K et Ezcurra D, 2012; Kasum M, 2004; Kasum M et Orešković S, 2010).

6.2. Blaži stimulacijski protokoli

Incidencija OHSS nesumnjivo je povezana s primijenjenim vidom stimulacije ovulacije (Delvigne A et Rozenberg S, 2002). Rizik za razvoj sindroma posebno je vidljiv kod indukcije ovulacije visokim dozama gonadotropina u metodi IVF. Preporučuje se početna primjena 150 IU za sve pacijentice koje su rizične za razvitak sindroma, neovisno o njihovoj dobi. Niskodozirani protokoli s postupnim povećavanjem (engl. *step-up*) ili snižavanjem (engl. *step-down*) doze povezani su sa smanjenjem rizika za nastanak OHSS. Upotreba agonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), osobito dugog protokola, povisuje

incidenciju sindroma. Upotreba antagonista GnRH značajno smanjuje incidenciju OHSS, no niže su stope zanošenja. U prisutnosti rizičnih faktora za nastanak sindroma, za indukciju ovulacije preporučuje se primjena nižih doza urinarnog hCG (primjerice 5,000 IU nasuprot standardnih 10,000 IU) ili 250 mikrograma rekombinantnog hCG. Osim hCG, za sazrijevanje oocite i indukciju ovulacije mogu se koristiti i GnRH agonisti ili rekombinantni luteinizirajući hormon (rLH) (Kasum M et Orešković S, 2010). Uz navedene metode, novije studije pokazuju učinkovitost primjene egzogenog kisspeptina, hipotalamičkog hormona, kao okidača sazrijevanja oocite nakon ovarijske stimulacije gonadotropinima i GnRh antagonistima (Kasum M et al, 2017).

6.3. Cancelling

Budući da je OHSS patofiziološki povezan s hCG, prekid ovulatornog ciklusa pomoću otkazivanja (engl. *cancelling*) primjene hCG, najdjelotvornija je metoda u prevenciji OHSS. Povezan je s povećanim novčanim troškovima te je psihološki zahtjevan za pacijentice (Fiedler K et Ezcurra D, 2012).

6.4. Coasting

Coasting je metoda privremenog prekida stimulacije koja se temelji na obustavi primjene gonadotropina sve dok se razina serumskog estradiola ne spusti na sigurniju razinu te za razliku od cancellinga ne podrazumijeva prekid ciklusa (Kasum M et Orešković S, 2010).

6.5. Krioprezervacija oocita i zametaka

Krioprezervacija se smatra tradicionalnim pristupom u prevenciji OHSS. Aspiracija oocita i elektivna krioprezervacija s naknadnim transferom u nestimuliranom ciklusu eliminira daljnju izloženost hCG u aktivnom ciklusu te se na taj način izbjegava prekid ciklusa (engl. *cancellation*) (Fiedler K et Ezcurra D, 2012).

6.6. Lutealna potpora gestagenima

Budući da se hCG smatra okidačem sindroma, lutealna suplementacija navedenim hormonom egzacerbira OHSS (Delvigne A et Rozenberg S, 2002). Cochrane pregledni članak iz 2015. godine navodi povećan rizik za razvitak sindroma u pacijentica koje su primale hCG (sam ili u kombinaciji s progesteronom) kao lutealnu potporu, nasuprot pacijenticama koje su primale placebo ili progesteron (van der Linden M et al, 2015).

6.7. Nove preventivne strategije

Kao novije metode prevencije OHSS koriste se agonisti dopaminskih receptora 2, metformin, in vitro maturacija oocita, antagonisti VEGF te inhibitor aromataze letrozol (Kasum M et Orešković S, 2010; Kasum M et al, 2014b; Natri CO et al, 2015).

7. LIJEČENJE

Konzervativno liječenje hiperstimulacije jajnika često je dostatno, budući da se radi o samolimitirajućem sindromu. Funkcionalni vijek trajanja luteinskih folikula ograničen je i u određenom trenutku folikuli prestaju s proizvodnjom tvari koje posreduju u patofiziologiji OHSS, poput VEGF i citokina. Ako u spornom ciklusu ne dođe do trudnoće, rezolucija sindroma u većini se slučajeva događa u razdoblju od približno dva tjedna. Čini se da se klinička rezolucija sindroma nakon primjene hCG za maturaciju oocite događa paralelno sa smanjenjem njegove rezidualne razine, no ako dođe do implantacije zametka, posljedično dolazi do porasta endogenog hCG koji može produžiti ili pogoršati tijek sindroma. Prema tome, oprez treba biti prisutan sve dok se dijagnoza trudnoće ne potvrdi ili isključi (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

Konzervativno liječenje sindroma usmjereno je na suportivnu skrb sve dok ne dođe do spontane rezolucije sindroma. Standardno konzervativno liječenje uključuje evaluaciju odgovarajućih kliničkih parametara bolesti, praćenje ravnoteže unosa tekućine i diureze, profilaksu tromboembolijskih komplikacija te terapiju ascitesa. Ovaj način liječenja trebao bi u većini slučajeva spriječiti ozbiljni morbiditet (C-D Chen et al, 2011).

Blagi oblik bolesti ne zahtijeva specifično liječenje. Većina pacijentica se spontano oporavlja unutar tjedan dana. Unatoč tome, nužno je praćenje stanja pacijentica na izvanbolničkoj razini s ciljem prepoznavanja onih kojima se stanje pogoršava te napreduje u umjereni ili teški oblik sindroma. Pacijenticama treba biti naglašena nužnost konzultiranja liječnika u slučaju progresije simptoma. Neophodno je izbjegavanje snažne tjelesne aktivnosti zbog rizika od torzije jajnika. Ovisno o stupnju abdominalne nelagode, može biti potrebna upotreba analgetika (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

U liječenju umjerenog oblika sindroma ključno je mirovanje i održavanje ravnoteže unosa i gubitka tekućine. Energična tjelesna aktivnost i sport trebaju se izbjegavati, no striktno mirovanje se ne preporuča zbog povećanja rizika od tromboembolizama. U velikom broju slučajeva nije nužna hospitalizacija, no neophodna je pažljiva prosudba stanja pacijentice koja uključuje svakodnevno mjerenje tjelesne težine i opsega abdomena, fizikalni pregled i pregled ultrazvukom radi utvrđivanja povećanja ascitesa (C-D Chen et al, 2011). Oprez treba biti prisutan zbog mogućeg pogoršanja kliničke slike nakon transfera embrija i implantacije zametka (Whelan JG et Vlahos NF, 2000), stoga je nužno serijsko praćenje razine β -hCG zbog potvrde začeća (Budev M et al, 2005).

Teški se oblik sindroma smatra stanjem s mogućim smrtnim ishodom te stoga zahtijeva hospitalizaciju, pažljiv monitoring i terapiju bez odgode. Procjena stanja hemodinamike i respiratornog sustava prvi je korak u liječenju ovog visokorizičnog stanja (Budev M et al, 2005). Detaljan klinički pregled potreban je zbog identifikacije mogućih komplikacija. Svakodnevno se pacijenticama prati ravnoteža unosa i izdavanja tekućine, abdominalni opseg, tjelesna težina, laboratorijske pretrage koje uključuju broj leukocita, hematokrit, koncentraciju hemoglobina, elektrolitni panel, kreatinin i ureju, klirens kreatinina, C- reaktivni protein (CRP) te testove koagulacije i D-dimere. Na tjednoj bazi, ovisno o tijeku bolesti, nužno je pratiti testove bubrežne i jetrene funkcije, učiniti rendgensku snimku (RTG) pluća, elektrokardiogram (EKG) srca i po potrebi ehokardiografiju. Teži se suportivnom i konzervativnom liječenju s ciljem korekcije nastale deplecije intravaskularnog volumena i mobilizacije tekućine iz trećeg prostora u krvne žile, održavanja hemodinamike te prevencije hemokoncentracije i tromboembolizama. Kirurško liječenje treba se izbjegavati, osim u slučaju sumnje na krvarenje ovarijske ciste, rupturu ciste ili torziju ovarija. U eksternim slučajevima teškog OHSS opisan je i prekid trudnoće (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

7.1. Nadoknada tekućine i plazma ekspanderi

Održavanje adekvatnog intravaskularnog volumena prioritetno je zbog osiguravanja zadovoljavajuće perfuzije tkiva te izbjegavanja razvitka multisistemnog zatajenja organa (C-D Chen et al, 2011). Kada god to okolnosti dopuštaju, u pacijentica s umjerenim oblikom sindroma, preporučljivo je koristiti oralni put unosa tekućine. Pacijentice u unosu tekućine trebaju biti vođene žeđu, no trebale bi uzimati barem 1L tekućine dnevno (C-D Chen et al, 2011). Zbog akutne potrebe za ekspanzijom cirkulirajućeg volumena, pacijentice s teškim oblikom bolesti iziskuju intravaskularnu (IV) nadoknadu tekućine, istovremeno uzimajući u obzir povećanu vaskularnu permeabilnost koja prati teški oblik sindroma (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2003). Nadoknada volumena može početi s kristaloidnim otopinama 125 do 150 mL/h. Mogu se koristiti i plazma ekspanderi, ako za to postoji potreba. Međutim, ako plazma ekspanderi bivaju transpontirani u peritonealnu šupljinu, njihova upotreba može biti kontraproduktivna (Delvigne A et Rozenberg S, 2003; Kissler et al, 2001). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists u smjernicama iz 2016. godine navodi da postoje teoretske prednosti upotrebe koloida nad kristaloidima za postupak inicijalne rehidracije. Humani albumin i heksaetil-škrob (engl. *hexaethyl strach-* HES) koristili su se za korekciju dehidracije u pacijentica s teškim oblikom sindroma, no HES je povučen iz upotrebe za ovu indikaciju u Ujedinjenom Kraljevstvu kao rezultat dokaza o povećanom mortalitetu kritično bolesnih i septičnih pacijentica koje su primale HES u odnosu na one koje su primale kristaloide. Također navode da se 25% otopina humanog albumina može koristiti kao plazma ekspander u dozama od 50-100 grama u infuziji tijekom 4 sata i ponavljana svakih 4- 12 sati. Striktna kontrola unosa i izdavanja tekućine nužna je za pacijentice (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine u smjernicama iz 2008. godine navodi da se brza inicijalna rehidracija može postići infuzijom bolusa tekućine (500-1000 mL). Nakon toga, IV otopine se trebaju primijeniti razumno, u volumenima potrebnim

za održavanje zadovoljavajuće diureze (>20-30 mL/h) te poništavanje hemokoncentracije. 5% dekstroza u fiziološkoj otopini preferira se nad Ringerovom otopinom zbog tendencije pacijentica hiponatremiji. Kada se navedenim otopinama ne može postići zadovoljavajuća diureza i stabilnost hemodinamike, pristupa se primjeni 25% otopine albumina (50-100 g). Intravenska primjena tekućine treba biti oštro smanjena ili zaustavljena kada postoje dokazi za razrješenje sindroma i euvolemije te se treba nastaviti s oralnim unosom tekućine (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). U fazi razrješenja sindroma dolazi do brze spontane diureze pacijentica s pratećim povećanjem apetita (Whelan JG et Vlahos NF, 2000).

7.2. Korekcija elektrolitnih poremećaja

U trenutku hospitalizacije poremećaji elektrolitne ravnoteže (hiponatremija, hiperkalijemija) gotovo su uvijek prisutni u pacijentica s teškim oblikom sindroma. Hiponatremija može biti dilucijske prirode zbog hipersekrecije antidiuretskog hormona (ADH). Predložena je upotreba hipertonične kristaloidne otopine, no ne postoje dokazi u kojoj koncentraciji, volumenu ili formulaciji bi se upravo spomenuta otopina trebala upotrebljavati u navedenoj indikaciji (C-D Chen et al, 2011). Hiperkalijemija je povezana s povećanim rizikom za srčane disritmije. Akutno liječenje podrazumijeva terapiju koja ili pokreće kalij u intracelularni prostor (inzulin, glukoza, natrijevog bikarbonat, albuterol) ili štiti srce od štetnih učinaka hiperkalijemije (kalcijev glukonat). Manifestacije hiperkalijemije prisutne na EKG-u (produženi PR i QRS intervali, depresija ST segmenta, visoki ušiljeni T valovi) ukazuju na nužnost žurne terapije kalcijevim glukonom. Kayexelate je ionski izmjenjivač koji se može primijeniti oralno ili kao rektalna klizma te uklanja kalij iz organizma, no nastup djelovanja nije neposredan, već za 1 do 2 sata (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008).

7.3. Diuretici

Liječenje diureticima (npr. furosemid 20 mg IV) u kombinaciji s koloidnim otopinama može se razmotriti tek nakon što se postigao adekvatni intravaskularni volumen (hematokrit <38%), u svrhu mobilizacije tekućine sekvestrirane u trećem prostoru (C-D Chen et al, 2011), te je njihovoj primjeni nužno pristupiti s oprezom. Prerana ili preagresivna upotreba diuretika može pogoršati stanje hipovolemije i hemokoncentracije te tako dovesti do povećanog rizika za tromboembolijske komplikacije (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Pažljiva upotreba diuretika može biti prikladna za pacijentice kod kojih unatoč odgovorajućoj nadoknadi volumena, nije došlo do povećanja diureze te je prisutna oligurija, naročito u slučaju dreniranog tense ascitesa koji je pridonosio oliguriji. (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016).

7.4. Dopamin i dopaminski agonisti

Dopamin se može koristiti u pacijentica s utvrđenom oligurijom, što rezultira u ponovnom uspostavljanju renalne perfuzije. Dokazana je sposobnost infuzije dopamina od 0.18 mg/kg na sat u dilataciji renalnih krvnih žila te povećanju renalnog protoka krvi bez utjecaja na arterijski krvni tlak i frekvenciju srca (Delvigne A et Rozenberg S, 2003).

U novijim studijama ustanovljena je sposobnost dopamina te agonista dopaminskih-2 receptora (DR-2) da inhibiraju vaskularnu permeabilnost i angiogenezu posredovanu aktivacijom VEGFR-2 na endotelnim stanicama (C-D Chen et al, 2011; Basu S et al, 2001). Na štakorskom modelu primjena dopaminskog agonista karbegolina inaktivirala je VEGFR-2 receptor te tako prevenirala razvoj povećane vaskularne permeabilnosti (Gomez R et al, 2006). Demonstrirana je sposobnost redukcije incidencije OHSS u rizičnih žena koje su primale oralni karbegolin (0.5 mg/dan), bez utjecaja na implantaciju i ishod trudnoće (Alvarez C et al, 2007a,b). Preporučuje se upotreba 0.5 mg karbegolina tijekom 8 dana ili rektalna primjena bromokriptina u dnevnoj dozi od 2.5 mg tijekom 16 dana, s preporučenim početkom

uzimanja na dan primjene hCG ili nekoliko sati ranije. Upotreba dopaminskih agonista indicirana je u pacijentica s visokim rizikom za razvoj sindroma, kao i u pacijentica s anamnezom OHSS u prethodnim ciklusima, čak i bez prisutnih prijetećih znakova za razvoj sindroma (Kasum M et al, 2014b). Tsunoda i suradnici su u studiji u kojoj je sudjelovalo 29 pacijentica s OHSS refrakternim na inicijalnu terapiju sugerirali djelotvornost dokarpamina (oralni dopaminski predlijek) u postupnom poboljšanju kliničkih simptoma povezanih s ascitesom (Tsunoda T et al, 2003). U studiji Rollena i suradnika opisan je protokol izvanbolničkog liječenja koji rezultira brзом normalizacijom simptoma s minimalnim nuspojavama. Četirima uzastopnim pacijenticama s ranim oblikom sindroma propisano je 0.5 mg karbegolina peroralno tijekom sedam dana, uz 250 g ganirexa subkutano te krioprezervacija embrija. Nisu zabilježene nuspojave te stanje nijedne od pacijentica nije iziskivalo hospitalizaciju. Sugerirano je da dopaminski agonisti dani u kombinaciji s GnRH antagonistima u času dijagnosticiranja OHSS, brzo i efektivno umanjuju simptome bolesti, no nužno je dalje istraživanje spomenutog protokola (Rollene et al, 2009).

7.5. GnRH antagonisti

Lainas i suradnici izvijestili su o uspješnom liječenju teškog oblika ranog OHSS reinicijacijom GnRH antagonista u lutealnoj fazi, 5 dana nakon aspiracije oocita, u kombinaciji s krioprezervacijom. 40 pacijentica kojima je dijagnosticiran teški oblik sindroma, liječeno je u izvanbolničkim uvjetima primjenom 0.25 mg GnRH antagonista, počevši od 5. dana nakon aspiracije oocita, završno s 8. danom nakon aspiracije oocita. Primjena GnRH antagonista povezana je s bržom regresijom teškog oblika sindroma, poboljšanjem laboratorijskih i ultrazvučnih nalaza te olakšanjem simptoma pacijentica. Već od drugog dana nakon primjene GnRH antagonista dolazi do značajnog smanjenja veličine jajnika te smanjenja ascitesa, pada vrijednosti hematokrita te estradiola i progesterona. Rezultati studije sugeriraju luteolitičko djelovanje GnRH antagonista. Niti jednoj od

pacijentica nije bilo potrebno hospitalno liječenje, što ukazuje na izvedivost izvanbolničkog liječenja korištenjem navedenog pristupa. (Lainas GT et al, 2007).

7.6. Antikoagulantno liječenje

Teški oblik sindroma smatra se protrombotskim stanjem uslijed hemokoncentracije i udružene vaskularne endotelne difunkcije (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Uz navedeno, povećan rizik za tromboemboliju predstavljaju i povišena razina estrogena, imobilizacija, kompresija zdjeličnih vena ascitesom i uvećanim jajnicima te anomalije koagulacije povezane s trudnoćom (Delvigne A et Rozenberg S, 2003). Procjenjuje se da je incidencija tromboze u pacijentica s OHSS između 0.7 i 10% (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Budući da su tromboembolijske komplikacije sindroma potencijalno smrtonosne, tromboprofilaksa se treba razmotriti u pacijentica s umjerenim i teškim oblikom (C-D Chen et al, 2011), no ne postoje smjernice temeljene na dokazima koje bi utvrdile dozu antikoagulantne terapije, vrijeme početka ni potrebno trajanje terapije. S obzirom na moguću trudnoću pacijentica, izbjegava se varfarin. Heparin male molekulske mase (LMWH) trebao bi smanjiti rizik trombotskih komplikacija te se preferira nad nefrakcioniranim heparinom zbog lakšeg načina primjene te smanjene potrebe za praćenjem antikoagulantnog učinka (Grossman LC et al, 2010). U hospitaliziranih pacijentica kod kojih je kontraindicirana kemijska tromboprofilaksa, pristupa se upotrebi preventivnih kompresivnih čarapa. U pacijentica s OHSS koje zatrudne, upotreba tromboprofilakse trebala bi se razmotriti barem do kraja prvog tromjesečja (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Tromboza u sindromu hiperstimulacije pretežito je venska (67-75%), dok se u 25-33% slučajeva radi se o arterijskoj trombozi. Predominantno zahvaćanje gornjih dijelova tijela venskom trombozom može se objasniti višim koncentracijama estrogena koje se limfnim putevima dreniraju iz ascitesa te kompresijom rudimentarnim branhijalnim

cistama. Nakon rane dijagnoze tromboze ključno je započeti liječenje heparinom te nastaviti s tromboprofilaskom (Kasum et al, 2014a).

7.7. Inhibitori aromataze

Garcia-Velasco i suradnici predlažu primjenu letrozola (oralni inhibitor aromataze) u luteinskoj fazi ciklusa nakon indukcije ovulacije, u svrhu smanjenja rizika tromboze povezanog s OHSS. Na skupini od 30 pacijentica davateljica oocita podvrgnutih stimulaciji ovulacije, dokazali su da primjena 2.5 mg letrozola tijekom 10 dana dramatično snizuje razine estrogena u odnosu na placebo. Navode da je moguće da je hiperestrogeno stanje, uz hemokoncentraciju, odgovorno za hiperkoagulabilnost povezanu sa sindromom te posljedičnu arterijsku ili vensku trombozu. Prema tome, upotreba letrozola u luteinskoj fazi mogla bi značiti novi pristup u smanjenju rizika za trombozu povezanu s ovarijskom hiperstimulacijom, u žena donorica oocita ili pri krioprezervaciji embrija (Garcia-Velasco JA et al, 2009).

7.8. Antibiotici

U teškom obliku OHSS moguća je relativna imunodepresija kao posljedica hipoglobulinemije. Jatrogeni postupci koji su nužni u pacijentica, poput urinarne kateterizacije, venske kateterizacije, pleuralne punkcije, paracenteze i kirurških postupaka, također pogoduju infekciji. Zbog toga je nužna preoperativna antibiotska profilaksa te je zbog mogućnosti nozokomijalnih infekcija hospitalizaciju mudro svesti na minimum (Delvigne A et Rozenberg S, 2003). U slučaju suspektne infekcije treba se započeti s empirijskom antibiotskom terapijom. Najčešći bakterijski uzročnici su *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* te *P. vulgaris* (Budev M et al, 2005).

7.9. Terapija boli

Nesteroidni protupalni lijekovi (NSAID) trebaju se izbjegavati, s obzirom na to da mogu kompromitirati bubrežnu funkciju. Za olakšanje boli mogu se koristiti paracetamol i oralni opijati (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016).

7.10. Intenzivno liječenje

Ukoliko se OHSS prepozna u ranoj fazi te se pristupi brzom i opreznom nadoknadi tekućine, tromboprolaksi te paracentezi, u većini slučajeva neće doći do kritičnog razvoja bolesti. Međutim, klinički razvoj i težina sindroma mogu biti nepredvidivi. Unatoč pažljivom liječenju, može doći do razvoja zatajenja bubrega, oštećenja jetre, tromboembolijskih komplikacija te ARDS. Zatajenje bubrega koje ne odgovara na nadoknadu tekućine i paracentezu, inicijalno se liječi s 0.18 mg/kg/h dopamina, no može zahtijevati i hemodijalizu. Preporučljivo je postavljanje centralnog venskog katetera zbog mjerenja centralnog venskog tlaka (CVP) i izračuna plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka (PCWP), što pomaže u liječenju. Trombotske komplikacije liječe se antikoagulantnim lijekovima te poništenjem hemokoncentracije. Kompromitirana plućna funkcija koja ne odgovara na paracentezu i diurezu, može zahtijevati serijske plinske analize arterijske krvi, torakocentezu ili asistiranu ventilaciju (Whelan JG et Vlahos NF, 2000).

8. ZAKLJUČAK

Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) ozbiljna je jatrogena komplikacija postupka medicinski pomognute oplodnje. Smatra se da je okidač za nastanak sindroma humani korionski gonadotropin (hCG). Budući da OHSS može progredirati u teški oblik i biti životno ugrožavajuć, treba se oprezno pristupiti njegovom liječenju. Konzervativno liječenje sindroma često je dostatno, budući da se u osnovi radi o samolimitirajućem sindromu. Ako u spornom ciklusu ne dođe do trudnoće, rezolucija sindroma u većini se slučajeva događa u razdoblju od približno dva tjedna. Ako dođe do implantacije zametka, posljedično dolazi do porasta endogenog hCG koji može produžiti ili pogoršati tijek OHSS. Prema tome, oprez treba biti prisutan sve dok se dijagnoza trudnoće ne potvrdi ili isključi.

Teži se konzervativnom liječenju OHSS koje je prilagođeno težini sindroma. Blagi oblik sindroma ne zahtijeva specifično liječenje. Unatoč tome, nužno je praćenje stanja pacijentica na izvanbolničkoj razini s ciljem prepoznavanja onih kojima se stanje pogoršava te napreduje u umjereni ili teški oblik sindroma. U liječenju umjerenog oblika ključno je mirovanje i održavanje ravnoteže unosa i gubitka tekućine. Teški se oblik sindroma smatra stanjem s mogućim smrtnim ishodom te stoga zahtijeva hospitalizaciju, pažljiv monitoring i terapiju bez odgode. Teži se suportivnom i konzervativnom liječenju s ciljem korekcije nastale deplecije intravaskularnog volumena i mobilizacije tekućine iz trećeg prostora u krvne žile, održavanja hemodinamike te prevencije hemokoncentracije i tromboembolizama. Novije terapijske mogućnosti uključuju upotrebu dopamina i dopaminskih agonista, zatim reinicijaciju GnRH antagonista u lutealnoj fazi te smanjenje rizika tromboze povezane sa sindromom upotrebom inhibitora aromataze. Unatoč pažljivom liječenju, može doći do razvoja zatajenja bubrega, oštećenja jetre, tromboembolijskih komplikacija ili ARDS, koji zahtijevaju intenzivno liječenje.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Miri Kasumu na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala obitelji, prijateljima i svima koji su me podržavali tijekom studija.

10. LITERATURA

- Aboulghar MA, Mansour RT. »Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures.« *Human Reproduction Update* 9.3 (2003): 275-289.
- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin YM, Elattar I. »Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid.« *Obstet Gynecol* (1993): 108-111.
- Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. »Severe OHSS. An epidemic of severe OHSS: a price to pay?« *Hum. Reprod.* 14 (1999): 2181-2185.
- Ajonuma LC, Tsang LL, Zhang GH, Yan Wong CH, Lau MC, Ho LS, et al. »Estrogen-Induced Abnormally High Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Expression Results in Ovarian Hyperstimulation Syndrome.« *Molecular Endocrinology* 19.12 (2005): 3038-3044.
- Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simon C, Pellicer A. »The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome.« *Molecular Human Reproduction* 8.5 (2002): 409-418.
- Alper MM, Smith LP, Sills ES. »Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Current Views on Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, and Management.« *Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction* 6.3 (2009).
- Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, Crespo J, Bellver J, Simon C, et al. »Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study.« *Hum Reprod* (2007b): 3210-3214.
- Alvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gomez R, Fernandez-Sanchez M, et al. »Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction.« *J Clin Endocrinol Metab* (2007a): 2931-2937.

- American Society for Reproductive Medicine, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. »Ovarian hyperstimulation syndrome.« *Fertility and Sterility* 2008.
- American Society for Reproductive Medicine, The Practice Committee of the American Society for Reproductive. »Ovarian hyperstimulation syndrome.« *Fertility and Sterility* 2003: 1309-1314.
- Angst BD, Marcozzi C, Magee AI. »The cadherin superfamily: diversity in form and function.« *J Cell Chem* 114 (2001): 629-641.
- Antczak M, Van Blerkom J. »The vascular character of ovarian follicular granulosa cells: phenotypic and functional evidence for an endothelial-like cell population.« 15.11 (2000): 2306-2318.
- Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS et al. »The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor.« *Nat Med* (2001): 569-574.
- Blumenfeld Z, Shabadash V, Shen-Or Z, Arnon R, Israeli E, Makler A. »The origin of ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome is mainly ovarian in humans.« *J Soc Gynecol Invest* 4.Abstract 123 (1997).
- Budev M, Arroliga AC, Falcone T. »Ovarian hyperstimulation syndrome.« *Crit Care Med* 33.10 (2005): 301-306.
- Chen C-D, Wu M-Y, Chao K-H, Lien Y-R, Chen S-U, Yang Y-S. »Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome.« *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 50 (2011): 2-10.
- Dejana E, Bazzoni G, Lampugnani MG. »Vascular endothelial (VE)-cadherin: only an intercellular glue?« *Exp Cell Res* 252 (1999): 13-19.
- Delvigne A, Rozenberg S. »Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review.« *Human Reproduction Update* 8.6 (2002): 559-577.
- Delvigne A, Rozenberg S. »Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).« *Human Reproduction Update* 9.1 (2003): 77-96.

- Doldi N, Bassan M, Fusi F, Ferrari A. »In controlled ovarian hyperstimulation, steroid production, oocyte retrieval, and pregnancy rate correlate with gene expression of vascular endothelial growth factor.« *J Assist Reprod* 14 (1997): 589-592.
- Elchalal U, Schenker JG. »The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome- views and ideas.« *Human Reproduction* 12.6 (1997): 1129-1137.
- Fiedler K, Ezcurra D. »Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment.« *Reproductive Biology and Endocrinology* 10.32 (2012).
- Garcia-Velasco JA, Quea G, Piro M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, Requena A. »Letrozole administration during the luteal phase after ovulation stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial.« *Fertil Steril* (2009): 222-225.
- Gerris J, De-Vits A, Joostens M, Van-Royen E. »Triggering of ovulation induction in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotropin-releasing hormone (100 and 500 micrograms), GnRh agonist (buserelin, 500 micrograms) and hCG(10000 IU).« *Hum. Reprod.* 10 (1995): 56-62.
- Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. »Ovarian hyperstimulation syndrome: an updated review.« *Obstet. Gynecol. Surv.* 44 (1989): 430-440.
- Gomez R, Gonzales-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J et al. »Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model.« *Endocrinology* (2006): 5400-5411.
- Gomez R, Gonzalez M, Remohi J, Pellicer A. »Tyroxine hydroxylase (TH) downregulation in hyperstimulated ovaries reveals the dopamine agonist bromocriptine (Br2) as an effective and specific method to block increased vascular permeability (VP) in OHSS.« *Fertil Steril* 80.3 (2003b): 43-44.
- Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J et al. »Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular

- endothelial growth factor (VEFG)- mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat hyperstimulation model.« *Endocrinology* (2006): 5400-5411.
- Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. »Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability.« *Biol Reprod* 68 (2003a): 2164-2171.
- Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A.. »Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade.« *Endocrinology* 143 (2002): 4339-4348.
- Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. »The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome.« *Fertil Steril* 94.4 (2010): 1392-1398.
- Horning C, Behn T, Bartsch W, Yayon A, Weich HA. »Detection and quantification of complexed and free soluble human vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) by ELISA.« *J Immunol Methods* 226 (1999): 169-177.
- Kasum M, Danolić D, Orešković S, Ježek D, Beketić-Orešković L, Pekez M. »Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome.« *Gynecol Endocrinol* (2014a): 764-768.
- Kasum M, Franulić D, Čehić E, Orešković S, Lila A, Ejubović E. »Kisspeptin as a promising oocyte maturation trigger for in vitro fertilisation in humans.« *Gynecol Endocrinol* (2017): 1-5.
- Kasum M, Oreskovic S. »Tretament of ovarian hyperstimulation syndrome: new insights.« *Acta Clin Croat* 49 (2010): 421-427.
- Kasum M, Orešković S, Ježek D. »Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome.« *Coll. Antropol.* 37.2 (2013): 653-656.
- Kasum M, Vrčić H, Stanić P, Ježek D, Orešković S, Beketić-Orešković L, Pekez M. »Dopamine agonists in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome.« *Gynecol Endocrinol* 30.12 (2014b): 845-849.

- Kasum, M. »New Insights in Mechanisms for Development of Ovarian Hyperstimulation Syndrome.« *Coll. Antropol.* 34.3 (2010): 1139-1143.
- Kasum, M.. »Ovarian hyperstimulation syndrome.« *Gynaecol Perinatol* 13.2 (2004): 62-68.
- Kissler S, Neidhardt B, Siebzehnruhl E, Schmitt H, Tschaikowsky K, Wildt L. »The detrimental role of colloidal volume substitutes in severe ovarian hyperstimulation syndrome.« *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2001): 131-134.
- Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Tarlatzi TB et al. »Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study.« *Reproductive Biology and Endocrinology* (2012): 10:69.
- Malik AB, Lynch JJ, Cooper JA. »Endothelial barrier function.« *J Invest Dermatol* 93 (1989): 62-67.
- Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. »Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention.« *J Assist Reprod Genet* 27 (2010): 121-128.
- Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VMS, Martins WP. »Ovarian hyperstimulation syndrome: patophysiology, staging, prediction and prevention.« *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 (2015): 377-393.
- Navarro P, Caveda L, Breviario F, Mandoteanu I, Lampugnani MG, Dejana E. »Catenin-dependent and -independent functions of vascular endothelial cadherin.« *J Biol Chem* 270 (1995): 30965-30972.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N. »Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment.« *Fertil Steril* 58 (1992): 249-261.
- Pau E, Alonso-Muriel I, Gomez R, Novella E, Ruiz A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. »Plasma levels of soluble vascular endothelial growth facotr receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome.« *Human Reproduction* 21.6 (2006): 1453-1460.
- Pellicer A, Miro F, Sampaio M, Gomez E, Bonilla-Musoles FM. »In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17, 20-desmolase deficiency.« *Fertil. Steril.* 27 (1991): 970-975.

- Rabau E, David A, Serr DM et al. »Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility.« *Am J Obstet Gynecol* 98 (1967): 92-98.
- RCOG. »The management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome.« *Green-top guideline No. 5* (2016).
- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. »The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome.« *Hum Reprod Updat* 3 (1997): 255-266.
- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. »The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome.« *Hum Reprod Update* 3 (1997): 255-266.
- Rizk B, Aboulghar MA. »Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome.« *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999. 131-155.
- Rodewald M, Herr D, Duncan WC, Frase HM, Hack G, Konrad R, Gagsteiger F, Kreienberg R, Wulff C. »Molecular mechanisms of ovarian hyperstimulation syndrome: paracrine reduction of endothelial claudin 5 by hCG in vitro is associated with increased endothelial permeability.« *Human Reproduction* 24.5 (2009): 1191-1199.
- Rollene NI, Amolos MH, Hudson SBA, Coddington CC. »Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series.« *Fertil Steril* 92.1169 (2009): e15-7.
- Schenker JG, Weinstein D. »Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey.« *Fertil Steril* 30 (1978): 255-268.
- Soares SR, Gomez R, Simon C, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. »Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome.« *Human Reproduction Update* 14.4 (2008): 321-333.
- Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S. »Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine.« *Gynecol Endocrinol* (2003): 281-286.

- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. »Luteal phase support for assisted reproduction cycles.« 7 (Cochrane database .Syst review, 2011).
- Villasante A, Pacheco A, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. »Vascular Endothelial Cadherin Regulates Vascular Permeability: Implications for Ovarian Hyperstimulation Syndrome.« *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92.1 (2007): 314-321.
- Vittet D, Prandini MH, Berthier R, Schweitzer A, Martin-Sisteron H, Uzan G, Dejana E. »Embryonic stem cells differentiate in vitro to endothelial cells through successive maturation steps.« *Blood* 88 (1996): 3424-3431.
- Vrtovec HM, Tomažević T. »Preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization/embryo transfer program. Use of follicular aspiration after human chorionic gonadotropin administration.« *J Reprod Med* 40.1 (1995): 37-40.
- Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. »Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor.« *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002): 3300-3308.
- Whelan JG, Vlahos NF. »The ovarian hyperstimulation syndrome.« *Fertility and Sterility* 73.5 (2000): 883-896.

11. ŽIVOTOPIS

Jelena Galic

Studentica sam 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, godina upisa 2011.

Rođena sam 1992. godine u Zagrebu.

2011. godine završila sam opću gimnaziju u Zaboku.

Tečno govorim engleski jezik, služim se njemačkim, talijanskim i portugalskim jezikom.

Hobiji: učenje stranih jezika, ples.